

МЕТОДЫ ГЖХ В ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ. АНАЛИЗ ПОЛУПРОДУКТОВ ПРОИЗВОДСТВА ЭТИОНАМИДА

Э.М.Марек, Н.Ф.Кочетова, В.А.Зырянов, А.Ю.Петров

Уральский научно-исследовательский институт технологии медицинских
препаратов (УНИИ ТМП)

620026, г.Екатеринбург, ул.Народной Воли, 52

Исследовано поведение некоторых полупродуктов производства этионамида 2-винилпиридина (ВПР), 2-этилпиридина (ЭПР), 2-этил-4-бромпиридина (ЭБПР), 2-этил-4-цианпиридина (ЭЦПР) - в условиях ГЖХ на неподвижных жидких фазах (НЖФ) различной полярности: SE-30, OV-25, СКТФТ-50, ПЭГ-20М. Показано, что хроматографическое разделение ЭБПР и ЭЦПР возможно лишь на достаточно полярной НЖФ, в частности, ПЭГ-20М.

Разработаны методики анализа ЭПР, ЭБПР и ЭЦПР, приведены метрологические характеристики методик.

Марек Эрнст Моисеевич - заведующий Сектором анализа и физико-химических исследований (САФХИ) Уральского научно-исследовательского института технологии медицинских препаратов, кандидат химических наук

Область научных интересов: анализ органических соединений, аналитический контроль технологических процессов хим. фарм. производства; ГЖХ, ВЭЖХ, спектрофотометрия, вопросы стандартизации методик количественного хим. анализа

Кочетова Нина Федоровна - техник САФХИ УНИИ ТМП

Зырянов Владимир Алексеевич - заведующий Химико-технологической лабораторией УНИИ ТМП, кандидат химических наук

Область научных интересов: технология производства химико-фармацевтических препаратов, лекарственных форм на их основе, контроль качества химико-фармацевтических препаратов, вопросы их стандартизации.

Петров Александр Юрьевич - директор Уральского научно-исследовательского института технологии медицинских препаратов, кандидат химических наук. Область научных интересов: технология производства химико-фармацевтических препаратов, лекарственных форм на их основе, контроль качества химико-фармацевтических препаратов, вопросы их стандартизации.

Экономические показатели производства и качество синтетических лекарственных средств в значительной степени определяются качеством полупродуктов их синтеза. К сожалению, до сих пор контроль качества полупродуктов на многих производствах либо вообще отсутствует, либо осуществляется «традиционными» методами (титриметрия, фотоколориметрия и т.п.). Эти методы при анализе полупродуктов, которые, как правило, представляют собой достаточно сложные смеси, лишь в редких случаях позволяют оперативно получать объективную информацию.

В этом плане, по нашему мнению, незаметны методы газожидкостной хроматографии, которые удачно сочетают высокую избирательность, экспрессность и достаточную точность.

В нашей лаборатории уже в течение ряда лет исследуются хроматографические свойства полупродуктов некоторых фармацевтических препаратов: папаверина [1,2], мефенаминовой кислоты [3], бромкамфоры и др. Эти исследования привели к разработке ряда методик, успешно применяющихся в производстве.

Настоящая работа выполнена в процессе разработки технологии производства этионамида с целью оптимизации технологического процесса и контроля качества некоторых полупродуктов. В частности, исследовались 2-винилпиридин (ВПР), 2-этилпиридин (ЭПР), 2-этил-4-бромпиридин (ЭБПР) и 2-этил-4-цианпиридин (ЭЦПР).

В таблице 1 приведены времена удерживания ($\tau_{уд}$) и относительные удерживаемые объемы ($V_{отн}$) этих полупродуктов на неподвижных жидких фазах (НЖФ) различной полярности: 5 % SE-30 (длина колонки 3 м), 5 % ПЭГ-20М (1 м), 5% OV-25 (2 м) и 5% СКТФТ-50 (2 м) при одинаковой во всех случаях скорости газа-носителя - 30 мл/мин. В качестве носителя использовался Хроматон N AW DMCS.

Таблица 1

Относительные удерживаемые объемы исследованных соединений
(Скорость газа-носителя (He) - 30мл/мин)

Наименование	$t_{\text{кол}}, ^\circ\text{C}$	SE-30		OV-25		СКТФТ-50		ПЭГ-20М	
		$\tau_{\text{уд}}, \text{мин.}$	$V_{\text{отн}}$	$\tau_{\text{уд}}, \text{мин.}$	$V_{\text{отн}}$	$\tau_{\text{уд}}, \text{мин.}$	$V_{\text{отн}}$	$\tau_{\text{уд}}, \text{мин.}$	$V_{\text{отн}}$
2-этилпиридин	110	2.93	0.86	-	-	-	-	-	-
2-винилпиридин	110	3.42	1.00	-	-	-	-	-	-
2-этилпиридин	120	1.87	0.37	-	-	1.13	0.22	-	-
2-винилпиридин	120	2.12	0.42	-	-	1.50	0.29	-	-
2-этил-4-бромпиридин	120	5.33	1.05	-	-	3.72	0.72	-	-
2-этил-4-цианпиридин	120	5.08	1.00	-	-	5.17	1.00	-	-
2-этилпиридин	140	1.63	0.45	-	-	-	-	1.69	0.26
2-винилпиридин	140	1.82	0.50	-	-	-	-	1.92	0.29
2-этил-4-бромпиридин	140	3.82	1.05	-	-	-	-	2.97	0.46
2-этил-4-цианпиридин	140	3.65	1.00	-	-	-	-	6.50	1.00
2-этилпиридин	160	-	-	0.77	0.36	-	-	0.68	0.26
2-винилпиридин	160	-	-	0.92	0.43	-	-	0.77	0.30
2-этил-4-бромпиридин	160	-	-	1.90	0.89	-	-	1.47	0.57
2-этил-4-цианпиридин	160	-	-	2.13	1.00	-	-	2.58	1.00

Анализ этих данных свидетельствует, что для решения одной из технологических задач, а именно, для контроля процесса восстановления ВПР до ЭПР и оценки качества последнего, может быть использована практически любая из исследованных НЖФ. Точно так же практически на любой НЖФ может контролироваться качество ЭБПР.

Напротив, разделение ЭЦПР и ЭБПР самым серьезным образом зависит от полярности НЖФ: на неполярной SE-30 они выходят практически

одним пиком, причем, при хроматографировании ЭЦПР и ЭБПР последний выходит несколько позже, $V_{\text{отн}}$ равны 1.00 и 1.05, соответственно.

На полярных НЖФ меняется порядок выхода компонентов, и в ряду OV-25 - СКТФ-50 - ПЭГ-20М относительный удерживаемый объем ЭБПР изменяется от 0.89 до 0.46.

На рис. 1 приведены характерные хроматограммы образцов ЭПР и ЭЦПР.

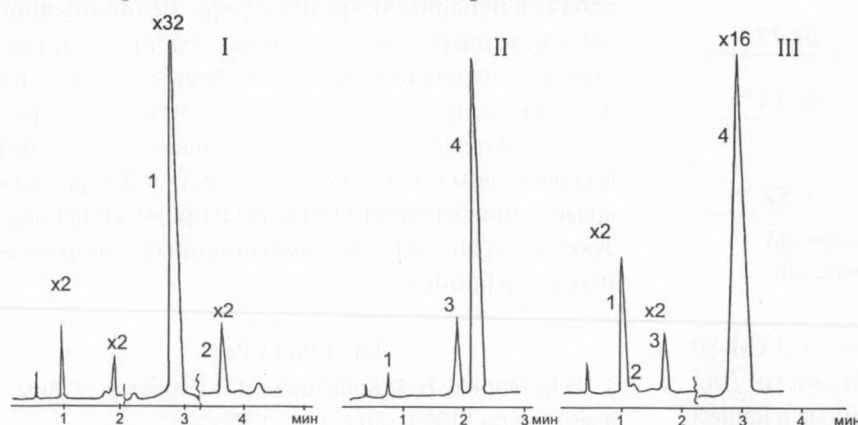


Рис.1. Хроматограммы 2-этилпиридина и 2-этил-4-цианпиридина.

I - 2-этилпиридин на SE-30,
II - технический 2-этил-4-цианпиридин на OV-25;
III - перегнанный 2-этил-4-цианпиридин на ПЭГ-20М.
1 - 2-этилпиридин;
2 - 2-винилпиридин;
3 - 2-этил-4-бромпиридин;
4 - 2-этил-4-цианпиридин

Очевидно, что оптимальной НЖФ для анализа ЭЦПР является ПЭГ-20М. В то же время, при хроматографировании ЭПР и ЭБПР на полярных НЖФ мы не обнаружили ряда примесей (в настоящей работе не идентифицированных), хорошо видимых на хроматограммах, полученных на

неполярной SE-30. Поэтому именно эта НЖФ была выбрана нами для анализа ЭПР и ЭБПР.

Приведенные в таблицах 2 и 3 метрологические характеристики разработанных методик говорят о их вполне удовлетворительной воспроизводимости.

Таблица 2

Методические характеристики методики определения 2-этилпиридина и 2-этил-4-бромпиридина

НАИМЕНОВАНИЕ	n	P	t(P,f)	\bar{X} , %	S	$S_{\bar{x}}$	ΔX_{CP}	A, %
2-этилпиридин	8	0.95	2.365	97.17	0.436	0.154	0.364	0.3
2-этил-4-бромпиридин	9	0.95	2.447	97.70	0.818	0.309	0.756	0.8

Таблица 3

Методические характеристики методики определения 2-этилпиридина и 2-этил-4-бромпиридина

НАИМЕНОВАНИЕ	n	P	t(P,f)	\bar{X} , %	S	$S_{\bar{x}}$	ΔX_{CP}	A, %
2-этил-4-цианпиридин								
Образец 1	9	0.95	2.306	96.34	0.159	0.053	0.123	0.13
Образец 2	10	0.95	2.262	94.97	0.240	0.076	0.172	0.18
Образец 3	8	0.95	2.365	96.58	0.181	0.064	0.151	0.16
Образец 4	9	0.95	2.306	94.91	0.283	0.094	0.217	0.22
Образец 5	10	0.95	2.262	95.30	0.292	0.092	0.209	0.22
2-этил-4-бромпиридин								
Образец 1	9	0.95	2.306	0.630	0.028	0.009	0.022	3.4
Образец 2	10	0.95	2.262	0.668	0.018	0.006	0.013	1.9
Образец 3	8	0.95	2.365	0.696	0.042	0.015	0.035	5.0
Образец 4	9	0.95	2.306	0.107	0.011	0.004	0.009	8.4
Образец 5	10	0.95	2.262	0.830	0.023	0.007	0.016	1.9

Правильность результатов проверялась анализом модельных смесей, полученных из препаратов ВПР, ЭПР, ЭБПР и ЭЦПР, с содержанием основного вещества, по данным ГЖХ анализа, не менее 99.9% (табл. 4). Обработка результатов проверки по [4] показала, что они не содержат систематической ошибки.

Таблица 4

Результаты анализов модельных смесей

Наименование	Задано, %	Найдено, %
Основного вещества в 2-этилпиридине	92.74	93.01 *
Основного вещества в 2-этил-4-бромпиридине	97.57	97.77 *
Основного вещества в 2-этил-4-цианпиридине	95.69	95.73 **
Примеси 2-этил-4-бромпиридина в 2-этил-4-цианпиридине	0.59	0.62 **

* Среднее арифметическое из 5 измерений

** Среднее арифметическое из 6 измерений

Экспериментальная часть.

Работа выполнена на хроматографах ЛХМ-80 и «Агат» с детектором по теплопроводности. Для исследований использовались полученные в нашей химико-технологической лаборатории ВПР с температурой кипения 160°C, ЭПР - 145-147°C, ЭБПР - 97-98°C/30 мм и ЭЦПР - 116-120°C/26 мм. Режим хроматографирования приведен в таблице 5.

Проведение анализа.

Пробу исследуемого вещества 0.2-0.6 мкл

Таблица 5
Режимы хроматографирования ЭПР, БЭПР и ЦЭПР

Объект анализа	НЖФ	Длина колонки, м	Температура колонки, °C	Скорость газа-носителя (He), мл/мин
2-этилпиридин	5% SE-30	3	110	30
2-этил-4-бромпиридин	5% SE-30	3	140	30
2-этил-4-цианпиридин	5% ПЭГ-20М	1	160	30

вводят в испаритель хроматографа. Величину пробы и чувствительность прибора подбирают таким образом, чтобы пик основного вещества составил 0.7-0.8 от ширины диаграммной ленты, пики примесей записывают на чувствительности в 2-8 раз большей, чем пик основного вещества. Для расчета содержания основного вещества и примесей используют метод внутренней нормализации без поправочных коэффициентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э.М.Марек, Н.Ф.Кочетова, Н.И.Еловских.// Хим.-фарм. журн. 1983. 17(11). с. 1377-1381.
2. Э.М.Марек, Н.Ф.Кочетова, О.Ф.Роттер.// Хим.-фарм. журн. 1989. 23 (3). с. 358-361.
3. Э.М.Марек, Н.Ф.Кочетова.// Аналитические методы контроля в разработке и производстве синтетических лекарственных препаратов (Сборник трудов ВНИХФИ). М., 1985. с. 129-135.
4. ГФ XI, вып. 1, М., «Медицина», 1987, стр. 208.